

**SIMULTANEOUS ANALYSIS OF COMBINED ANTI-DIABETIC DRUGS BY
CAPILLARY ELECTROPHORESIS AND ITS APPLICATION TO STABILITY STUDY**

ATHIPORN DOOMKAEW 5237758 PYPP/D

Ph.D. (PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND PHYTOCHEMISTRY)

THESIS ADVISORY COMMITTEE: LEENA SUNTORNSUK, Ph.D., SAWANYA
BURANAPHALIN, Ph.D., PIYANUCH ROJSANGA, Ph.D.**ABSTRACT**

Diabetes is a chronic disease, it is defined by a high blood sugar level. It is harmful to many organs such as eyes, kidneys, brain and heart. There are many groups of medicines to decrease the amount of blood sugar level. Biguanides (e.g. metformin (MET) and sulfonylureas (e.g. gliclazide (GCZ), glibenclamide (GBM)) are the drug of choice for treatment of this disease. Currently, combinations of MET and GCZ, MET and GBM are commercially available to enhance patient compliance. Thus, quality control of these drugs and their impurities is a priority.

However, quality control methods for combined formulations of MET and GCZ, MET and GBM are not official in pharmacopeias. In this study, capillary electrophoresis (CE) is proposed due to the high efficiency, simplicity and environment friendliness of the method. The optimization condition analysis of MET, GCZ and GBM was in a 50 mM borate buffer (pH 9.0) using a capillary with a L_{total} of 64.5 cm, 50 μm i.d., injection at 50 mbar for 10 s, temperature at 25 °C and the applied voltage of 20 kV, all analytes migrated within 8.2 min. The validated method was applied for the determination of MET, GCZ and GBM in bulk and pharmaceutical formulations with the results found within USP and BP limits.

A stability indicating method is important to assure the quality of medicines, CE methods for a stability study of MET and GCZ were established and could be used for stability indicating and assay methods for MET and GCZ. A stability study of MET and GCZ were performed under hydrolysis (acid, base and neutral conditions), oxidation and photolysis conditions. MET was stable in neutral pH (water) and acidic (0.1 N HCl) hydrolysis, but degraded to cyanoguanidine (CGN) under alkaline hydrolysis (0.1 N NaOH) and oxidation (3% H_2O_2). Elevated temperature and exposure of MET to sunlight accelerated the degradation of MET. In contrast to MET, GCZ was stable under alkaline hydrolysis and rapidly degraded to GZB under acidic and neutral hydrolysis and oxidation. Applications of the methods for assays of MET and GCZ in raw materials and commercial tablets revealed that content of the drugs in all samples (%labeled amount between 99.1 and 100.2% with %RSDs of less than 0.95%) met the requirements of pharmacopeias. No degradation in the products, CGN, GZB and GZF, were observed in the investigated samples.

**KEY WORDS: CAPILLARY ELECTROPHORESIS/ METFORMIN/
GLICLAZIDE/ GLIBENCLAMIDE**

102 pages

การวิเคราะห์ยาเบาหวานรูปแบบยาผสมในคราวเดียวกัน โดยแคปิลลารีอิเล็กโทรโฟรีซิสและการศึกษาสภาพความคงตัวของยา
SIMULTANEOUS ANALYSIS OF COMBINED ANTI-DIABETIC DRUGS BY CAPILLARY ELECTROPHORESIS AND ITS
APPLICATION TO STABILITY STUDY

อิทธิพร คุมแก้ว 5237758 PYPP/ D

ปร.ด. (เภสัชเคมีและพฤกษเคมี)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : ลีณา สุนทรสุข, Ph.D., สวรรยา บุรณะผลิน, Ph.D., ปิยนุช โรจน์สง่า, Ph.D.

บทคัดย่อ

เบาหวานเป็นโรคเรื้อรังซึ่งวินิจฉัยโดยระดับน้ำตาลในเลือดที่สูง ซึ่งทำให้เกิดอาการผิดปกติในหลายอวัยวะที่สำคัญในร่างกายเช่น ตา ไต สมออง หัวใจและหลอดเลือด การรักษาทำโดยการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด ยาที่ใช้ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดมีหลายชนิด กลุ่มยาที่เลือกใช้เป็นลำดับแรกคือ ยากลุ่มไบกัวไนด์ เช่น เมทฟอร์มิน ยากลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย เช่น กลัยคาไซด์ และ กลัยเบนคลาไมด์ ปัจจุบันได้มีการพัฒนาสูตรตำรับยาผสมสองกลุ่มนี้เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา และเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา ดังนั้นการควบคุมคุณภาพของยาทั้งสองกลุ่มนี้จึงเป็นสิ่งสำคัญ

อย่างไรก็ตามยังไม่มีวิธีวิเคราะห์ยาผสมในตำรายามาตรฐาน การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ที่จะวิเคราะห์ยาผสมด้วยเทคนิคแคปิลลารี เนื่องจากเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูง ง่ายและเป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อม การพัฒนาเทคนิคแคปิลลารีอิเล็กโทรโฟรีซิสสำหรับการแยก เมทฟอร์มิน กลัยคาไซด์ และกลัยเบนคลาไมด์ ในคราวเดียวกัน สภาวะที่เหมาะสม ได้แก่ บอเรนบัฟเฟอร์ 50 มิลลิโมลาร์ที่พีเอช 9.0 แคปิลลารียาว 64.5 เซนติเมตร, เส้นผ่าศูนย์กลางภายใน 50 ไมโครเมตร จิตสารด้วยแรงดัน 50 มิลลิบาร์ 10 วินาที ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียสและ ความต่างศักย์ไฟฟ้า 25 กิโลโวลต์ สภาวะดังกล่าวสามารถแยกสารได้อย่างสมบูรณ์ภายใน 8.2 นาที วิธีวิเคราะห์ที่ผ่านการประเมินได้ถูกนำไปประยุกต์ใช้ในการหาปริมาณของเมทฟอร์มิน กลัยคาไซด์ และกลัยเบนคลาไมด์ ทั้งในเภสัชเคมีภัณฑ์ในเภสัชภัณฑ์ที่ยาเดี่ยวและยาผสม พบว่าปริมาณอยู่ในช่วงที่ตำรายากำหนดไว้

การศึกษาความคงสภาพของยาเป็นส่วนสำคัญในการประกันคุณภาพยาในงานวิจัยนี้ได้ศึกษาวิธีแคปิลลารีอิเล็กโทรโฟรีซิสสำหรับการศึกษาความคงสภาพของยามเมทฟอร์มิน และกลัยคาไซด์ วิธีที่พัฒนาขึ้นสามารถนำไปใช้เพื่อการศึกษาความคงสภาพของยามเมทฟอร์มินและกลัยคาไซด์ภายใต้สภาวะเครียดต่าง ๆ เช่น ไฮโดรลิซิสในสารละลายต่าง สารละลายกรด หรือ สารละลายที่เป็นกลาง ออกซิเดชัน และแสง พบว่าเมทฟอร์มินคงตัวในสภาวะที่เป็นกลางและกรด แต่ไม่คงตัวในสภาวะด่างและสภาวะออกซิเดชันและให้ไซยาโนกัวนีนินเป็นสารละลายตัว อัตราการสลายตัวของเมทฟอร์มินจะยิ่งเพิ่มมากขึ้นเมื่อให้ความร้อนหรือโดนแสง สำหรับกลัยคาไซด์มีความคงสภาพดีในสภาวะด่าง แต่สลายตัวอย่างรวดเร็วในสภาวะที่เป็นกลางและกรด และในสภาวะออกซิเดชัน ซึ่งสลายตัวเป็นสารเจือปนกลัยคาไซด์บี นอกจากนี้วิธีนี้ยังสามารถนำไปใช้ในการวิเคราะห์วัดคุณภาพยาและยาเม็ดสำเร็จรูปของตัวยาทั้งสองชนิด ซึ่งพบว่าจากตัวอย่างที่วิเคราะห์ทั้งหมดมีปริมาณยาในช่วง 99.1-100.2 เปอร์เซ็นต์ (%RSDs น้อยกว่า 0.95 เปอร์เซ็นต์) ซึ่งเป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนดในตำรายา และตรวจไม่พบสารสลายตัวใด ๆ ในตัวอย่างที่วิเคราะห์